

**Hämodynamische Untersuchungen
an Hochdruck-Kranken unter der
Einwirkung ganglienblockierender
Substanzen**

Peter Pohl

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777

Aus der Medizinischen Abteilung des Städt. Krankenhauses in Landshut/Bay.
Chefarzt: Professor Dr. G. LANDES,
Leitender Arzt der Städt. Krankenanstalten.

HÄMODYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN AN HOCHDRUCK-KRANKEN
UNTER DER EINWIRKUNG GANGLIENBLOCKIERENDER SUBSTANZEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Pohl
aus Trautenau (Sudetenland)

München 1959



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. G. LANDES
Mitberichterstatter: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 6. 1959

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT
GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. EINLEITUNG

Die medikamentöse Behandlung des hohen Blutdruckes ist gerade heute, da die gute, zum Teil überreichliche Ernährung der letzten Jahre beginnt, ihre Auswirkungen auf den Kreislauf bei vielen Menschen zu zeigen, zu einem dringenden Erfordernis geworden.

Auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Landes habe ich deshalb versucht, einen Teil des Problems, nämlich die Hämodynamik von Hochdruck-Kranken unter der Einwirkung der neuen ganglioplegisch wirksamen Substanzen zu untersuchen.

B. CHEMIE DER GANGLIENBLOCKIERENDEN SUBSTANZEN

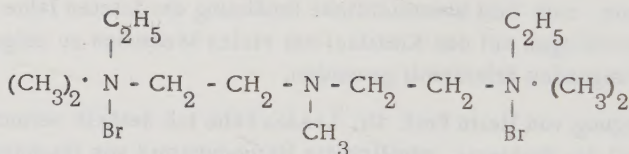
Dem Kliniker stehen heute eine Reihe von ganglienblockierenden Substanzen zur Verfügung, mit denen er versuchen kann, den zu hohen Blutdruck des Kranken auf ein normales, oder wenigstens der Norm angenähertes, Maß zu senken. Einige der wichtigsten dieser sogenannten "Blocker-Substanzen" sollen nun im folgenden kurz besprochen werden.

Das Prinzip der ganglienblockierenden Substanzen liegt darin, daß sie imstande sind, die Erregungsübertragung in den Synapsen der Ganglien des peripheren vegetativen Nervensystems - Schaltstellen zwischen Zentralorgan und Peripherie - zu hemmen oder weitgehend abzuschwächen. Es hat sich gezeigt, daß quaternäre Ammoniumverbindungen an diesen Relais-Stationen eine besondere Wirksamkeit im Sinne einer Hemmung der Erregungsübertragung entfalten.

Die ganglienblockierenden Eigenschaften des Tetraäthylammonium, kurz TEA genannt, wurden erstmals von zwei amerikanischen Forschern (14) beschrieben. In den folgenden Jahren sind eine große Anzahl von quaternären Ammoniumverbindungen untersucht worden, wobei je nach der Art der Substituenten eine verschieden große Wirksamkeit gefunden wurde. 1948 wurde in der englischen Literatur (7) eine ähnliche Verbindung beschrieben, bei der zwei quaternäre Ammoniumgruppen über eine -CH₂- Kette verbunden sind. Diese bisquaternären Ammonium-

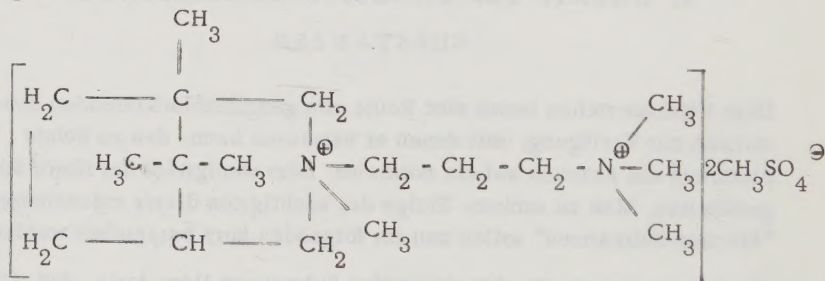
verbindungen zeigten sich in Wirkung, Stärke und Dauer dem Tetraaethylammonium deutlich überlegen und zu ihnen gehören die heute in Deutschland am meisten verwendeten, ganglioplegisch wirksamen Medikamente:

Pendiomid, ein bisquaternäres Dibromid von der Formel



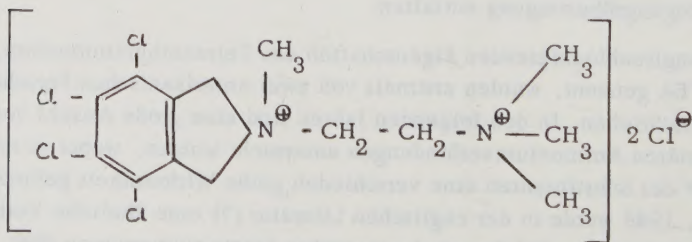
Es hat eine spezifisch ganglienblockierende Wirkung (26).

Camphidonium, ein mit Methyl quaternisiertes Dimethylaminopropylcamphidin, also eine asymmetrische bisquaternäre Ammoniumverbindung der Formel:



Nach den Untersuchungen von KLUPP (19) zeigt es eine spezifisch ganglioplegische Wirkung.

Ecolid, ein Tetrachlor - 2 - (trimethylammoniumäthyl) - N - methyl - isoindolinium - dichlorid, von folgender Strukturformel:



Es unterscheidet sich also von den Substanzen der Methoniumreihe dadurch, daß es einen heterocyklischen Ring mit einem quaternären Stickstoff und einer einfachen aliphatischen Seitenkette aufweist, in der sich ein zweites quaternäres Stickstoffatom befindet. - Es hat ebenfalls eine spezifisch ganglienblockierende Wirkung, wie von amerikanischen Forschern gezeigt wurde (30).

C. BESPRECHUNG DER LITERATUR

Die ersten Untersuchungen über die Wirkungsweise der ganglienblockierenden Substanzen waren naturgemäß pharmakologisch-experimentelle Beobachtungen.

ACHESON und seinen Mitarbeitern (1, 2, 3) ist es zu verdanken, daß die ganglienblockierenden Eigenschaften des Tetraaethylammoniums (TEA) weitgehend aufgeklärt wurden und vor allem die Angriffspunkte der Substanz durch Reizversuche festgelegt werden konnten.

Die präganglionäre Reizung des cervicalen Sympathicus ruft bei der Katze eine Dauerkontraktion der Nickhaut hervor. Nach Medikation von TEA kommt es bei präganglionärer Reizsetzung zu keiner Kontraktion, wohl aber bei postganglionärer Reizung. Ebenso bleibt die Tachykardie als Ausdruck der präganglionären Reizung nach Gaben von TEA, und damit Stellatumblockade, beim Hund aus. In gleicher Weise läßt TEA postganglionär keinen Aktionsstrom auftreten, wenn präganglionär - des Ganglion stellatum des Hundes - ein Reiz gesetzt wurde. Aus all diesen Befunden müssen die zwischengeschalteten vegetativen Ganglien als Angriffspunkt der Substanz angesehen werden (2, 1, 3).

Aber nicht nur die sympathischen, auch die parasympathischen Ganglien werden blockiert, wobei hier der direkte Nachweis nicht immer gelingen kann, da ja die meisten parasympathischen Ganglien - man denke an den Plexus myentericus AUERBACHI oder an den Plexus submucosus MEISSNERI - intramural liegen. Trotzdem konnte nachgewiesen werden, daß TEA die Herzreaktion auf eine direkte Vagusreizung unterbindet (2). Andere Autoren (24) haben ein Ausbleiben der Reaktion bei präganglionärer Reizung durch Blockierung der cholinergischen Synapsen des Ganglion ciliare beschrieben.

Die Wirkung von Methoniumverbindungen auf die vegetativen Ganglien ist nach Angaben angelsächsischer Autoren die gleiche wie die von TEA (18, 29). Auch Pendiomid verursacht spezifisch eine intraganglionäre Blockade des sympathischen wie des parasympathischen Systems (8).

Nach den Untersuchungen von KLUPP (19) mit Camphidonium werden die Kontraktionen der Nickhaut bei präganglionärer Reizung des Hals sympatheticus an Hunden und Katzen nach Camphidoniumgaben unterdrückt. Die Wirkung von postganglionären Reizen - und auch die von Adrenalin, das ja peripher angreift - auf die Nickhaut blieb dabei erhalten.

Wie alle bisher erwähnten Ganglienblocker, unterbindet Camphidonium die Erregungsleitung auch in den parasympathischen Ganglien, wie das die Hemmung der Speichelsekretion nach Reizung der Chorda tympani zeigt, wobei die Sekretion durch peripher angreifende Parasympathicomimetica unbeeinflusst bleibt.

Die Wirkungsweise des Ecolids auf die intraganglionäre Erregungsübertragung ist nach Angaben von amerikanischen Autoren (27, 30) im Prinzip die gleiche wie die der anderen erwähnten ganglienblockierenden Substanzen.

Von den klinisch-experimentellen Beobachtungen mit ganglienblockierenden Substanzen soll hier, da in erster Linie bezüglich des Themas interessierend, die Wirkung auf Herz und Kreislauf besprochen werden.

BERNSMEIER fand, daß die Herzaktion nach Gaben von Pendiomid im allgemeinen etwas beschleunigt wird (8), und zwar, in einer Untersuchungsreihe von 25 Versuchspersonen, durchschnittlich um 13 % in den ersten fünf bis zehn Minuten. Zuweilen trat aber auch eine Verlangsamung der Schlagfolge in Erscheinung, wobei er überhaupt die Änderung der Frequenz nicht einheitlich fand. Bei primärer Bradykardie wurde häufig eine Vermehrung, bei primärer Tachykardie oft eine Verminderung der Schlagzahl gefunden.

Die gleichen Veränderungen der Herzfrequenz sind schon von ACHESON und MOE (2) bei ihren Untersuchungen mit TEA beobachtet worden. Daneben soll diese Substanz, außer der Hemmung der intraganglionären Erregungsübertragung, einen direkten Einfluß auf die cardiale Reizbildung im Sinne einer Bradykardie haben (1). Auch über abnorme Beschleunigung durch ektopische Reizbildung wird berichtet (8).

Untersuchungen mit Camphidonium zeigten kein einheitliches Ergebnis. SPITZBARTH (33) sah Frequenzsteigerungen von durchschnittlich 10 bis 20 Schlägen/Minute. Andere Untersucher (6, 32) fanden teils ein Ansteigen der Frequenz, teils eine Verlangsamung der Schlagzahl, wobei Normotoniker im allgemeinen mehr zu einem Frequenzanstieg neigten als Hypertoniker.

Ähnlich lauten die Berichte über das Verhalten der Frequenz nach Gaben von Ecolid. SMIRK und HAMILTON (32) berichten von einer Zunahme der Frequenz, andere Untersucher sahen eine Erniedrigung der Schlagzahl im Vordergrund stehen (28). SPÜHLER und SCHEU (34) fanden, daß die Frequenz nur wenig beeinflusst wird (-22 % bis +20 %), im Durchschnitt - 1 % des Ausgangswertes. - Wie diese unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse zu bewerten und zu erklären sind, darauf soll an anderer Stelle, an Hand der Besprechung der eigenen Untersuchungsergebnisse, näher eingegangen werden.

Die wichtigste Wirkung der ganglienblockierenden Substanzen sind wohl die durch sie hervorgerufenen Veränderungen des Blutdrucks im Sinne einer Senkung. Herrschte in der Frage, ob und wie die Herzaktion durch Gaben von Ganglienblockern beeinflusst wird, durchaus keine übereinstimmende Meinung bei den einzelnen Untersuchern, so ist man sich bezüglich der blutdrucksenkenden Wirkung der Ganglienblocker im allgemeinen einig.

Unterschiede bestehen lediglich in der Wirkungsstärke und -dauer der ganglienblockierenden Substanzen und in der verschiedenen Möglichkeit ihrer Applikation.

Dies zeigten u. a. Vergleichsuntersuchungen von BERNISMEIER und ESSER (9) über die Kreislaufwirkungen von TEA und Pendiomid. Es wurde selbst bei fünffach höherer Dosierung von TEA der blutdrucksenkende Effekt deutlich geringer gefunden als bei Pendiomid.

Physikalisch gesehen ist die Höhe des Blutdruckes abhängig vom Herzminutenvolumen, vom sogenannten peripheren Gesamtwiderstand der Gefäße und vom elastischen Widerstand. Eine Blutdrucksenkung kann nur dann erzielt werden, wenn das Zusammenspiel dieser Faktoren in irgend einer Weise verhindert wird, das heißt, daß bei der Veränderung eines Faktors die anderen nicht kompensatorisch regulieren.

Bei den Untersuchungen über die blutdrucksenkenden Eigenschaften der ganglienblockierenden Substanzen ist es deshalb besonders sinnvoll, die Änderung der einzelnen Faktoren zu beobachten. Die Frage, inwieweit diese bei der Blutdrucksenkung durch Ganglienblockade verändert werden, ist in der Literatur nicht einheitlich beantwortet worden.

Untersuchungen mit Pendiomid (8) zeigten, daß eine häufig beobachtete Kreislaufreaktion auf ganglienblockierende Substanzen bei gesunden Versuchspersonen darin besteht, daß dem geringen Blutdruckabfall eine Senkung der elastischen und peripheren Widerstände bei im wesentlichen gleichbleibendem Herzminutenvolumen zugrunde liegt. Bei pathologisch veränderten Verhältnissen, nämlich Blutdrucksteigerungen aufgrund erhöhten elastischen und peripheren Widerstandes, kommt diese Reaktion noch viel deutlicher in Erscheinung. Unter dem Einfluß der Ganglienblockade kommt es dann zu einer ganz erheblichen Senkung der vorher erhöhten Werte von E' und W , und damit des Blutdruckes, ohne daß das Zeitvolumen des Herzens eine wesentliche Änderung erfährt.

In anderen Fällen wurde unter Ganglienblockade aber auch eine Reduzierung des Fördervolumens des Herzens und auch des Minutenvolumens beobachtet, besonders dann, wenn diese Faktoren vorher erhöht waren (10), wobei sogar Steigerungen der peripheren Widerstände registriert wurden. Dies wird von anderen Autoren (17) allerdings der Methodik als solcher zu Last gelegt.

Bei Untersuchungen mit Camphidonium fanden BÄR und BACHMANN (5) im Vordergrund stehend eine Reduzierung von Schlag- und Minutenvolumen (-41 %), bei Zunahme des peripheren Widerstandes (+40 %) und im wesentlichen unverändert bleibenden elastischen Widerstandes (-2 %).

Unter Ganglienblockade durch Ecolid-Medikation fanden Schweizer Autoren (34) im akuten Versuch oder bei kurzfristiger Darreichung eine Verminderung des Herzminutenvolumens und Erhöhung des peripheren Widerstandes, wobei bei längerem Fortführen der Therapie eine Adaptation eintrat.

Wie kurz gezeigt werden konnte, sind die Angaben der einzelnen Untersucher durchaus nicht einheitlich, was die Veränderung der einzelnen Kreislauffaktoren durch Ganglienblockade betrifft. Auch hier soll der Versuch einer Erklärung an anderer Stelle, nämlich bei der Besprechung der eigenen Untersuchungsergebnisse, gemacht werden.

Es bliebe noch übrig, auf die in der Literatur beschriebenen Auswirkungen der Kreislaufveränderungen unter Ganglienblockade auf die einzelnen Organe kurz einzugehen. Dabei ergibt sich die Frage, wie sich die Durchblutungsgröße der Organe verhält, wenn es unter dem Einfluß der Ganglienblockade, wie von mehreren Autoren berichtet (8, 9), zu einem Abfall der elastischen und peripheren Gefäßwiderstände gekommen ist. Die Ergebnisse sind nicht ganz einheitlich, im allgemeinen wurde eine Verbesserung der peripheren Durchblutung beobachtet (17, 25, 35). BERNISMEIER (8) beobachtete die Hauttemperaturen unter ganglienblockierender Medikation und konnte nur bei einem Teil des Beobachtungsgutes eine Vermehrung des Blutstromes feststellen. Interessant sind in diesem Zusammenhang auch Untersuchungen von BEIN und MEIER (40) über die Durchblutungsgröße der Arteria coronaria nach Ganglienblockade mit Pendiomid. Sie fanden, daß trotz Blutdrucksenkung die Durchflußmenge zunächst zunimmt; erst nach größeren Dosen von Pendiomid nahm das Volumen der Arteria coronaria, wahrscheinlich druckpassiv (8), ab.

Mit den Werten der PAH-Clearance ist eine Möglichkeit gegeben, den Plasmadurchstrom in der Niere zu objektivieren. Es wird berichtet (8), daß als Folge der Ganglienblockade mit der Erniedrigung des Blutdruckes eine Drosselung des Durchstromes einhergeht. Die Nierendurchblutung zeigt somit eine gewisse Abhängigkeit vom Verhalten des Blutdruckes.

In der amerikanischen Literatur (16) wird auf eine Parallelität zwischen Verminderung der Durchblutung im Stromgebiet der Leber und Blutdrucksenkung unter Einwirkung ganglienblockierender Substanzen hingewiesen.

Von praktischer Wichtigkeit ist die von mehreren Untersuchern beobachtete Änderung der Vasomotoren-Regulation und der vaskulären Reflexe. Übereinstimmend wird von einer Hemmung der Vasokonstriktoren-Reaktion nach klinischer Dosierung von Ganglienblockern berichtet. Dabei kommt es zu einer Kollapsneigung beim Übergang von der horizontalen in die aufrechte Körperhaltung (5, 6, 8, 11, 12, 31, 33). Dies kann auf eine Reduzierung der Durchblutungsgröße in den Gehirngefäßen zurückgeführt werden, wie BERNISMEIER und PAU (11) zeigen konnten. Sie registrierten den Netzhautarteriendruck (nach Bailliart) und fanden, daß bei geringen Gaben von Pendiomid, wenn die Messung an der Arteria brachialis noch keine verwertbaren Veränderungen der Druckverhältnisse erkennen ließ, der Netzhautarteriendruck schon merkbar erniedrigt war.

Eine Hemmung der Vasokonstriktoren-Reaktion läßt sich im Bereich der Haut beim sogenannten Cold-Pressure-Test zeigen (8, 11); nach Ganglienblockade kommt es zu einem Ausbleiben der Gefäßkontraktion und damit der Blutdrucksteigerung nach Setzen des Kältereizes.

Andere Nebenerscheinungen nach klinischer Dosierung von ganglienblockierenden Substanzen, die von fast allen Untersuchern beschrieben worden sind (5, 6, 8, 11, 12, 31, 33) sollen nur kurz erwähnt werden. Es sind dies Trockenheit im Mund, Sehstörungen durch Akkomodationsparese, Mydriasis, Obstipation, Schwindelzustände, Benommensein und Kopfschmerzen. Einige dieser Erscheinungen lassen sich durch die gleichzeitige Blockierung der Erregungsübertragung in den parasympathischen Synapsen erklären, andere durch die mit der Blutdrucksenkung einhergehende Minderdurchblutung im Cerebralkreislauf.

Im folgenden soll nun anhand einiger Fälle von in stationärer Krankenhausbehandlung befindlichen Hochdruckpatienten versucht werden, die Hämodynamik des pathologisch erhöhten Blutdrucks darzustellen.

D. METHODIK DER HÄMODYNAMISCHEN UNTERSUCHUNGEN.

Für die Erhöhung des Blutdruckes können verschiedene, kreislaufdynamische Faktoren maßgebend sein (8), wie Erhöhung des Gesamtströmungswiderstandes (sogenannter "peripherer Widerstand"), Zunahme des Schlag- oder Minutenvolumens - und damit Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge - und Veränderung des elastischen Widerstandes im arteriellen Windkessel im Sinne einer Spannungszunahme.

Zur klinischen Bestimmung des Herzminutenvolumens stehen praktisch drei Wege zur Verfügung (34):

1. die Blutgasanalyse nach dem Fick-Prinzip.
2. die Farbstoffmethode von Stewart-Hamilton.
3. der sogenannte physikalische Weg (sphygmographische Methode).

Blutgasanalysen waren technisch nicht durchführbar; zudem erlaubt die Fick'sche Methode nur kurzfristige Einblicke in das Kreislaufgeschehen, da wiederholte Bestimmungen den Patienten zu sehr belasten (34). Ebenso sind bei der Farbstoffmethode kurzfristige Wiederholungen der Bestim-

mung unmöglich, da der Farbstoffspiegel im Blut ja über längere Zeit recht hoch bleibt.

Von den physikalischen Kreislaufanalysen haben sich bisher nur die Methoden von WETZLER und BÖGER (39), sowie von BROEMSER und RANKE (13) durchgesetzt. Die für klinische Untersuchungen wichtigen relativen Veränderungen der einzelnen Faktoren lassen sich durch die sphymographischen Methoden ausreichend genau darstellen, obgleich sie, wie WETTERER (37) zeigen konnte, von den tatsächlichen Werten stark abweichen können.

Diesen Untersuchungen liegt die - modernere - Methode von WETZLER und BOEGER zugrunde.

Die entsprechenden Formeln zur Bestimmung der einzelnen Kreislauf-faktoren lauten:

Für das Schlagvolumen:

$$V_s = \frac{\Delta P \cdot Q \cdot T}{2\eta \cdot a} \quad (\text{in ccm})$$

Für den Elastizitätswiderstand:

$$E' = \frac{4\eta \cdot a}{Q \cdot T} \quad (\text{in dyn. cm}^{-5})$$

Für den sogenannten Peripheren Widerstand:

$$W = \frac{P_m \cdot T}{V_s} \quad (\text{in dyn. sec. cm}^{-5})$$

Dabei sind ΔP = Blutdruckamplitude, Q = Aortenquerschnitt (Werte einer anatomischen Tabelle von SUTER entnommen), T = arterielle Grundschrwingung an der Arteria femoralis, η = Viskositätsmodul des Blutes (praktisch gleichbleibend 1,06), a = Pulswellengeschwindigkeit (Arterienlänge/Pulsverspätung).

Die Pulswellenregistrierung wurde mit dem Kondensatormikrophon nach Boucke - Brecht durchgeführt und gleichzeitig mit einer R.K.G.-Ableitung (Extremitäten-Ableitung II) auf einem Multi-Kardiotest-Fünffachschreiber der Fa. Hellige bei einem Papiervorschub von 100 mm/Se-kunde registriert. Es wurden jeweils mindestens 5 Pulsschläge ausgemessen und der Mittelwert verwendet.

Nach Anlegen aller Geräte wurden die Patienten einige Minuten ruhig

liegen gelassen um sie an die verschiedenen Rezeptoren zu gewöhnen. Dann wurden die ersten Kreislaufanalysen in Horizontallagerung durchgeführt; möglichst kurz danach in stehender Körperhaltung die Pulskurven registriert, um den Einfluß der orthostatischen Blutdrucksenkung zu untersuchen. Der Blutdruck wurde in kurzen Abständen nach KOROTKOFF gemessen. In dieser Weise wurde sowohl vor als auch nach der Medikation von Ganglienblockern vorgegangen. Als ganglienblockierende Substanzen kamen Camphidonium per os und Ecolid per os zur Verwendung. Die Dosierung richtete sich nach der individuellen Ansprechbarkeit des Patienten auf die Blockersubstanz.

In Form einer Kasuistik sollen nun die einzelnen zur Beobachtung gekommenen Fälle besprochen werden.

E. EINZELNE FÄLLE

I. Patient Karl B.: 69 Jahre .

Anamnese: 1948 Nierenentzündung. Seit einem Jahr bei geringen Anstrengungen Atemnot und Herzklopfen, leidet an Schwindelzuständen und Kopfschmerzen. Vor einem halben Jahr stellte der Hausarzt eine Erhöhung des systolischen Blutdruckes auf 230 mm Hg fest. Am 8.3.1957 deswegen Krankenhauseinweisung.

Blutdruckwerte bei der Aufnahme um 270/130. Das Herz war röntgenologisch deutlich nach links verbreitert, das E. K. G. ließ auf eine bereits ausgeprägte Linksschädigung schließen; es bestand auch eine Ruhedyspnoe. Im Urin fanden sich vereinzelt Leuko- und Erythrocyten, im Volhard'schen Verdünnungs- und Konzentrationsversuch zeigte sich eine deutliche Einschränkung auf Werte von 1008 bis 1015. Der Rest-N im Blut war normal. Am Augenhintergrund fanden sich sehr enge Arterien mit verbreiterten Reflexen und ein positives Gunn'sches Kreuzungsphänomen.

Klinische Diagnose: Essentielle Hypertension mit Übergang in die maligne Nephrosklerose.

Unter Bettruhe, salzfreier Kost und zentraler Sedierung sank der Blutdruck nach 10 Tagen Krankenhausaufenthalt bis zu einem Tiefstwert von 200/100. Der arithmetische Mittelwert der einzelnen Blutdruckmessungen betrug im Liegen 225/106.

Am 14.3. wurde eine Kreislaufanalyse durchgeführt. Die einzelnen Werte in Horizontallagerung:

RR 250/130	$V = 116 \text{ ccm}$	$V = 7,4 \text{ l}$
$E' = 2750$	$W^S = 2050$	Frequ. $62 / \text{Min.}$

in aufrechter Körperhaltung:

RR 230/130	$V = 77 \text{ ccm}$	$V = 5,5 \text{ l}$
$E' = 3470$	$W^S = 2610$	Frequ. $71 / \text{Min.}$

Hämodynamisch handelt es sich also um einen Minutenvolumen - Elastizitäts-Hochdruck (Kombinationshochdruck). - Nun wurde mit vorsichtiger Camphidoniummedikation begonnen und zwar wurden zunächst täglich 40 mg per os gegeben. Nachdem der Blutdruck dabei auf Werte um 140/80 zurückgegangen und eine orthostatische Kollapsneigung aufgetreten war, wurde das Camphidonium auf Dosen von täglich 2 mal 10 mg per os gesenkt. Der arithmetische Mittelwert der einzelnen Blutdruckmessungen betrug nach zehn Tagen blutdrucksenkender Therapie in Horizontallage 167/97, in aufrechter Körperhaltung 167/91.

Die im Verlauf der Ganglienblockermedikation durch Kreislaufanalysen gewonnenen Werte der einzelnen Kreislauffaktoren veranschaulicht Abb. 1.

Abb. 2 stellt die im Verlauf der klinischen Beobachtung nach der Methode von KOROTKOFF gemessenen Blutdruckwerte dar.

Nach 20 tägiger stationärer Behandlung konnte der Patient mit fast der Norm entsprechenden Blutdruckwerten und bei subjektivem Wohlbefinden in die weitere Behandlung seines Hausarztes entlassen werden. - Die kritische Besprechung der unter der Ganglienblockade erfolgten Veränderungen der Kreislauffaktoren soll im nächsten Abschnitt gemeinsam mit den bei den übrigen Patienten festgestellten Meßergebnissen erfolgen.

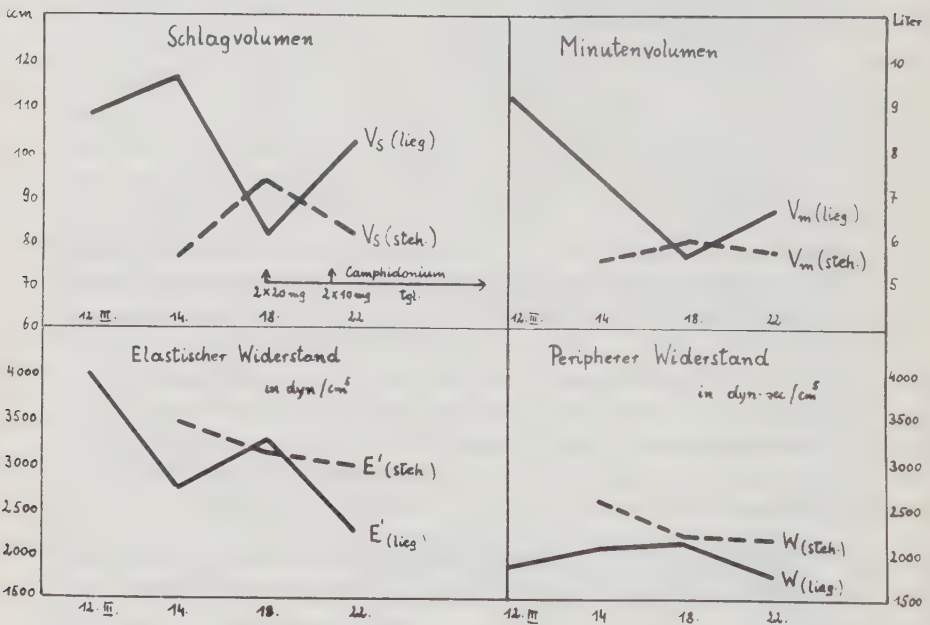


Abb. 1: Kreislaufanalysen vor und während der Therapie mit Camphidonium bei einem 69 jährigen Patienten mit essentieller Hypertonie und Übergang in die maligne Nephrosklerose.

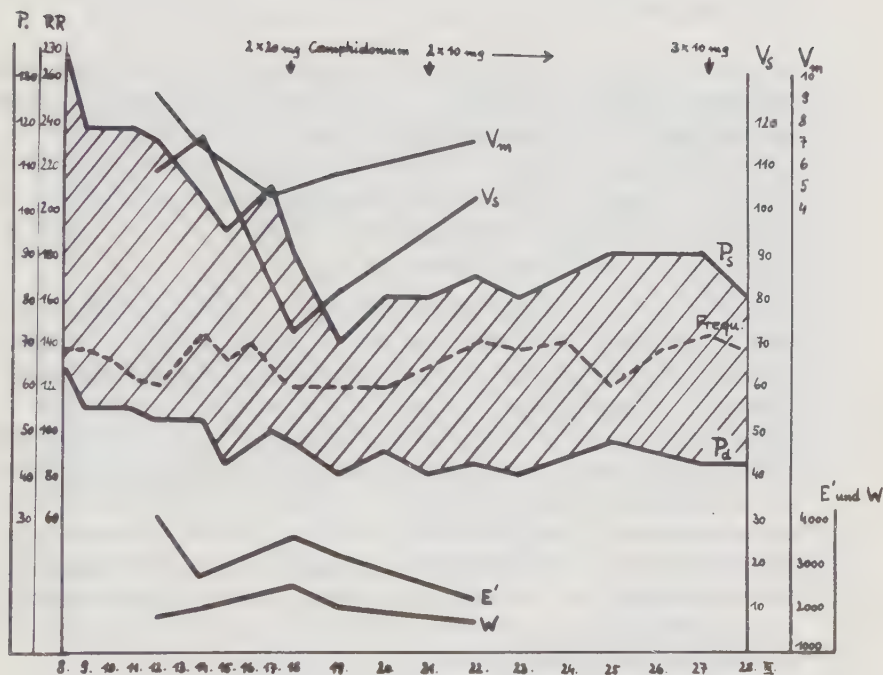


Abb. 2: Blutdruckwerte und Kreislauffaktoren vor und während der klinischen Behandlung mit Camphidonium bei demselben Patienten.

II. Patient Heinrich F.: 58 Jahre.

Anamnese: 1937 und 1939 mehrmals Nierenkoliken. 1947 wurde erstmals ein erhöhter Blutdruck festgestellt. Ab November 1956 zunehmende Atemnot bei geringfügigen Anstrengungen. Im Frühjahr 1957 stellten sich pectanginöse Beschwerden ein. Es kam zu Leberschwellung und zu Oedemen der abhängigen Partien. Auf Strophanthingaben besserte sich sein Zustand wieder. Da kurze Zeit darauf erneut Oedeme auftraten, erfolgte am 18. 3. 57 Krankenhauseinweisung.

Blutdruckwerte bei der Aufnahme um 190/120. Das Herz war röntgenologisch deutlich nach links verbreitert, jedoch auch nach rechts ausladend, der Retrocardialraum erschien schmal. Das E.K.G. ließ auf einen schon erheblichen Myokardschaden schließen; es fand sich ein regelmäßiger Sinusrhythmus bei noch im Normbereich liegender AV-Zeit. Die Frequenz war etwas gesteigert. Abb. 3 zeigt das E.K.G. des Patienten, kurz nach der Krankenhauseinweisung aufgenommen. Der Urin war chemisch und mikroskopisch o.B., der Volhard'sche Verdünnungs- und Konzentrationsversuch zeigte noch ausreichende Verdünnung, jedoch Einschränkung der Konzentration auf 1022. Rest-N im Blut normal. - Am Augenhintergrund konnten geschlängelte Arterien mit verbreiterten Reflexen und ein positives Gunn'sches Kreuzungsphänomen nachgewiesen werden.

Klinische Diagnose: Essentielle Hypertension.

Nach 8 Tagen Bettruhe, salztreier Kost und zentraler Dämpfung - bei cardialer Stützung mit Strophanthin und Cordalin - war es noch nicht gelungen, den Blutdruck zu senken. Der arithmetische Mittelwert der einzelnen Blutdruckmessungen betrug in Horizontallage 192/119.

Die am 26. 3. 7.50 Uhr morgens durchgeführte Kreislaufanalyse ergab folgende Werte in Horizontallage:

RR 200/135	$V = 33 \text{ ccm}$	$V_m = 2,5 \text{ l}$
$E' = 5280$	$W^S = 5270$	Frequ. = 74/Min.

Hämodynamisch handelt es sich also um einen Elastizitäts-Widerstands-Hochdruck. - Nun wurden, anschließend an die Bestimmung der Kreislauffaktoren 20 mg Camphidonium per os gegeben. Eine Stunde nach der Medikation wurde erneut eine Kreislaufanalyse vorgenommen. Ihre Werte im Liegen:

RR 170/95	$V_S = 60 \text{ ccm}$	$V_m = 2,5 \text{ l}$
$E' = 3300$	$W = 3610$	Frequ. = 41/Min. †

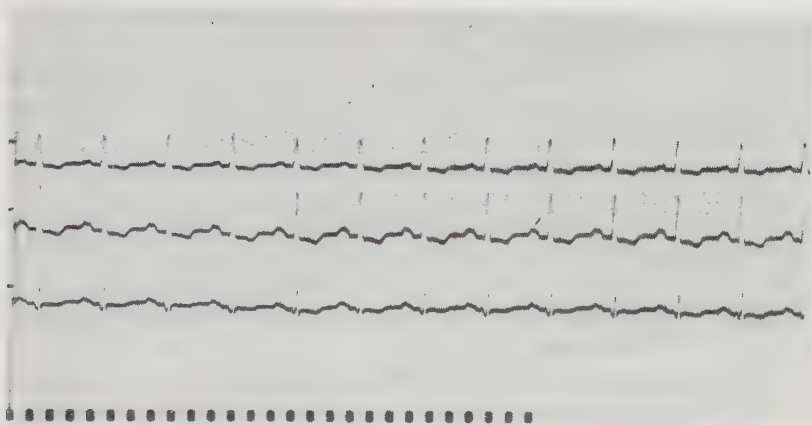


Abb. 3: E. K. G. bei einem 58 jährigen Patienten mit essentieller Hypertonie vor der Therapie mit Ganglienblockern

Sodann wurde versucht, die Kreislauffaktoren in stehender Körperhaltung zu bestimmen. Der Versuch mußte abgebrochen werden, da es zur Ausbildung einer Arrhythmia absoluta kam. RR (stehend) 155/90, Frequenz ca. 33 / Min.

Abb. 4 zeigt eine graphische Darstellung des Versuches, den Blutdruck durch Camphidonium zu senken.

Noch am selben Tag, 10 1/2 Stunden nach der Camphidoniummedikation, wurde eine erneute Kreislaufanalyse durchgeführt. Sie ergab folgende Werte in Horizontallage:

RR 190/100	$V_S = 60 \text{ ccm}$	$V_m = 4,7 \text{ lt}$
$E' = 3520$	$W^S = 2530$	Frequenz 79/Min.

und in aufrechter Körperhaltung:

RR 180/120	$V_S = 40 \text{ ccm}$	$V_m = 3,2 \text{ lt}$
$E' = 4060$	$W^S = 3740$	Frequenz 82/Min.

Es zeigte sich, daß sich die Herzaktion wieder normalisiert hatte, der

Blutdruck gegenüber den Messungen vor der Camphidoniumgabe noch leicht erniedrigt war und auch die Werte für den elastischen und peripheren Widerstand noch deutlich niedriger lagen.

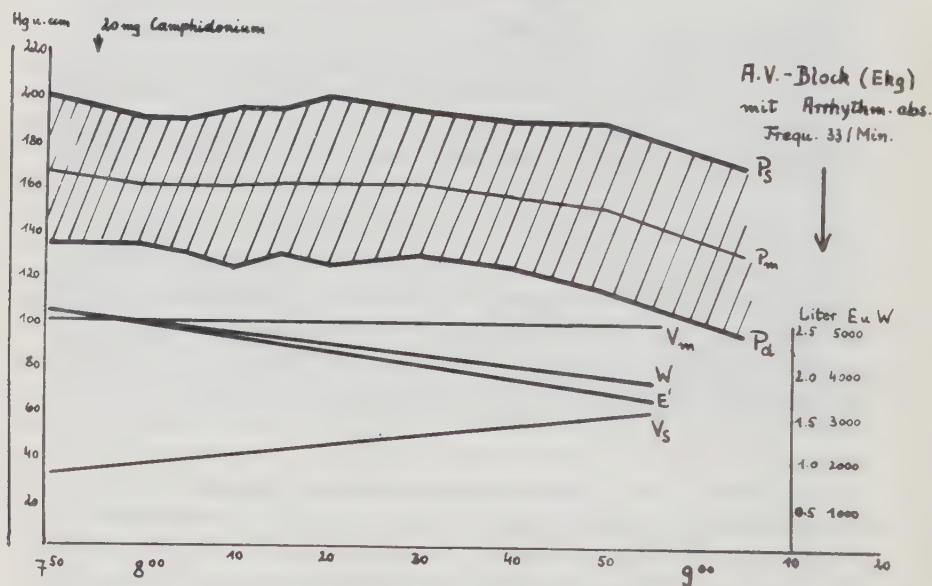


Abb. 4: Graphische Darstellung der Blutdruckwerte und der Kreislauffaktoren während des Versuches einer Blutdrucksenkung durch Gabe von 20 mg Camphidonium per os.

Zwei Tage später, am 28.3., wurde erneut der Versuch unternommen, den Blutdruck durch Camphidonium zu senken. 15 Minuten nach der Gabe von 20 mg Camphidonium per os kam es bei steigenden systolischen Blutdruckwerten und ausgeweiteter Amplitude zum Auftreten eines Pulsus bigeminus.

Abb. 5 zeigt das zu dieser Zeit registrierte E K.G., Abb. 6 die graphische Darstellung des Versuches.

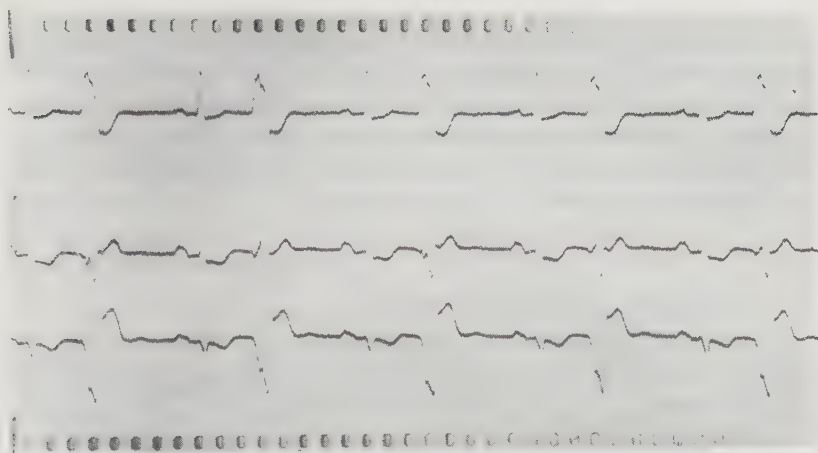


Abb. 5: E.K.G. bei Patient II, 15 Minuten nach der peroralen Verabreichung von 20 mg Camphidonium registriert (siehe auch Abb. 3: E.K.G. vor Ganglienblockermedikation).

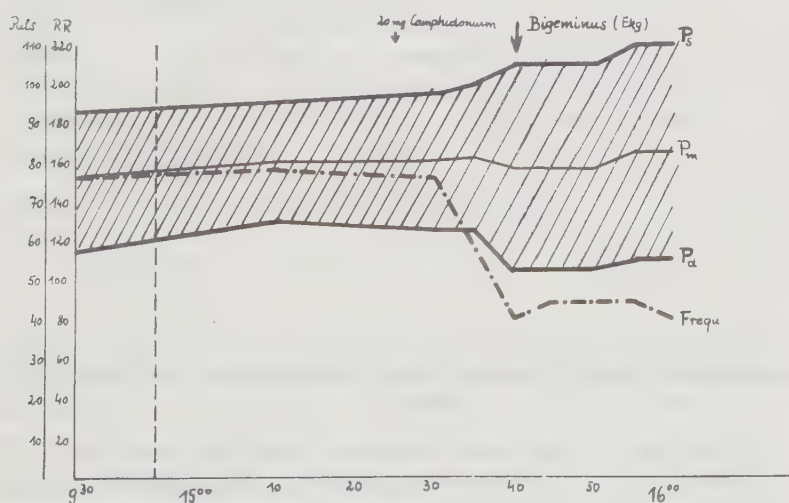


Abb. 6: Graphische Darstellung der Blutdruckwerte und der Pulsfrequenz während des 2. Versuches einer Blutdrucksenkung nach Verabreichung von 20 mg Camphidonium per os.

Am folgenden Tag wurde der letzte Versuch einer Blutdrucksenkung bei Wahl eines anderen Ganglienblockers, nämlich Ecolid, gemacht. Wieder kam es, wie in Abb. 7 dargestellt, 15 Minuten nach der peroralen Verabreichung der Blockersubstanz zum Auftreten eines Pulsus bigeminus bei steigenden systolischen und erniedrigten diastolischen Blutdruckwerten.

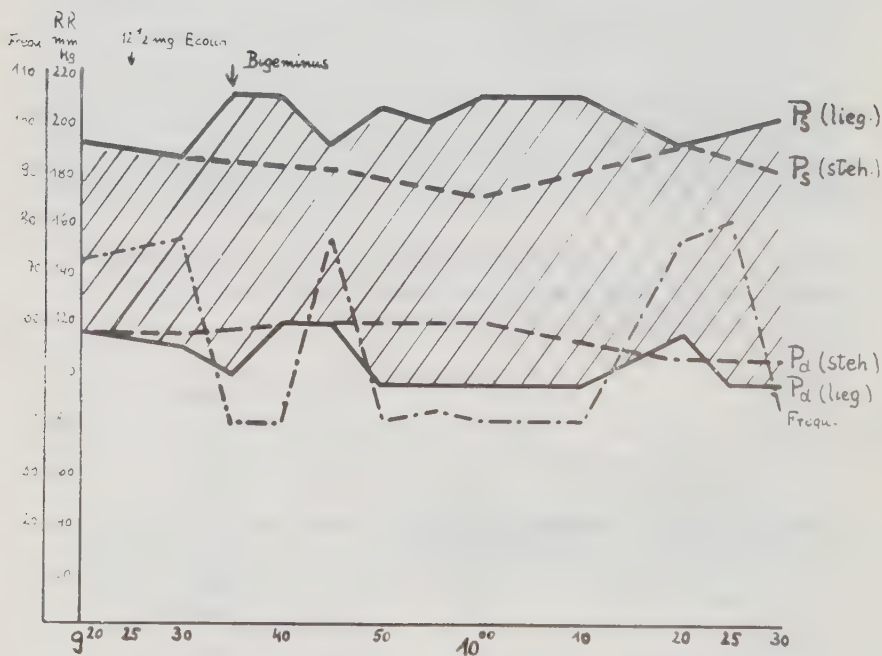


Abb. 7: Graphische Darstellung der Blutdruckwerte und der Pulsfrequenz während des letzten Versuches einer Blutdrucksenkung (nach peroraler Verabreichung von 12 1/2 mg Ecolid).

In der Folgezeit der stationären Behandlung erhielt der Patient keine Ganglienblocker mehr sondern Adelphan (Phthalacin + Serpasil), weiterhin bei streng salzfreier Kost. Mit im wesentlichen unverändert gebliebenen Blutdruckwerten wurde der Patient nach 4-wöchiger, stationärer Behandlung nach Hause entlassen.

III. Patientin Anna L.: 72 Jahre.

Anamnese: Kam im Februar 1957 erstmals zur stationären Krankenhausaufnahme wegen Anzeichen von Linksinsuffizienz. Hierbei wurde erstmalig ein erhöhter Blutdruck mit Werten um 180/100 festgestellt. Unter cardialer Stützung erfolgte rasch eine Erholung, sodaß die Patientin in die Behandlung durch den Hausarzt entlassen werden konnte. Am 23.3.57 erneut Krankenhauseinweisung.

Blutdruckwerte bei der Aufnahme um 210/100. Im Röntgenbild zeigte sich das Herz deutlich nach links verbreitert. Das E.K.G. ließ auf eine bereits ausgeprägte, linksseitige Coronarinsuffizienz schließen. Ein renales Geschehen, das Krankheitsbedeutung gehabt hätte, ließ sich durch die Urinuntersuchungen und durch die Bestimmung des Rest-N im Blut ausschließen; das Konzentrations- und Verdünnungsvermögen war nicht beeinträchtigt. Am Augenhintergrund fanden sich enge Arterien mit leichter Verbreiterung der Reflexe. Das Gunn'sche Kreuzungsphänomen war negativ.

Klinische Diagnose: Altershypertonie.

Trotz Bettruhe und salzfreier Kost waren die Blutdruckwerte nach 9 Tagen Krankenhausaufenthalt im wesentlichen unverändert geblieben. Der arithmetische Mittelwert der einzelnen Blutdruckmessungen betrug in Horizontallage 220/99.

Am 1.4. wurde eine Kreislaufanalyse durchgeführt. Die einzelnen Werte in Horizontallagerung:

RR 215/125	$V = 44 \text{ ccm}$	$V = 3,8 \text{ lt}$
$E' = 5440$	$W^S = 3550$	$\text{Frequ.}^m = 87 / \text{Min.}$

Hämodynamisch handelt es sich also um einen vorwiegenden Elastizitätshochdruck mit mäßiggradiger Erhöhung des peripheren Widerstandes im Sinne einer wohl organischen Veränderung des Arteriolenstromgebietes.

Nach Bestimmung der oben angeführten Kreislaufwerte wurden der Patientin 20 mg Camphidonium per os gegeben. Nach einer Stunde wurde erneut eine Kreislaufanalyse vorgenommen. Die Werte betrugen bei

horizontaler Körperlage:

RR 235/110	V = 66 ccm	V _m = 5,0 lt
E' = 4830	W ^S = 2750	Frequ. = 76 / Min.

In aufrechter Körperhaltung:

RR 210/115	V = 73 ccm	V _m = 6,4 lt
E' = 3480	W ^S = 2970	Frequ. = 88 / Min.

Die Dosierung war demnach mit 20 mg Camphidonium per os anscheinend zu gering. - Am folgenden Tag wurden 3 x 10 mg verabreicht und diese Menge auch in der weiteren klinischen Behandlungszeit beibehalten. Der Blutdruck sank deutlich ab auf Werte um 180/100. Am 5.4. wurde, nachdem in 5 Tagen insgesamt 140 mg Camphidonium verabreicht worden waren, erneut eine Kreislaufanalyse durchgeführt. Ihre Werte bei horizontaler Körperlage:

RR 190/105	V = 49 ccm	V _m = 3,9 lt
E' = 4650	W ^S = 4000	Frequ. = 81 / Min.

In aufrechter Körperhaltung:

RR 180/100	V = 54 ccm	V _m = 4,3 lt
E' = 3950	W ^S = 2550	Frequ. = 81 / Min.

Nach 10 Tagen blutdrucksenkender Therapie mit 3 x 10 mg Camphidonium täglich betrug der arithmetische Mittelwert der einzelnen Blutdruckmessungen in Horizontallage 189/90, in aufrechter Körperhaltung 183/103. - Am 11.4. erlitt die Patientin einen apoplektischen Insult in Form einer linksseitigen Blutung mit rechtsseitiger Hemiparese. Durch Affektion der Atem- und Kreislaufzentren kam es am 13.4. zum Exitus letalis.

IV. Patient Heinrich G.: 43 Jahre.

Anamnese: 1941 Urethritis und Cystitis. 1956 wurden erstmals erhöhte Blutdruckwerte festgestellt. Im Februar 1957 erste Krankhauseinweisung wegen Verdachtes auf renal bedingte Hypertension. Die Blutdruckwerte lagen während der stationären Behandlung zwischen 195/120 und 160/100. Eine renale Komponente der Blutdrucksteigerung ließ sich nicht sicher beweisen; nach 10 Tagen Krankenhausaufenthalt bei Bettruhe, salzfreier Kost und zentraler Dämpfung wurde der Patient zur weiteren Behandlung

an den Hausarzt überwiesen. - Am 9.9.57 erneut Krankenhauseinweisung. Blutdruckwerte bei der Aufnahme um 180/110. Das Herz war röntgenologisch deutlich nach links verbreitert, das E.K.G. ließ auf eine schon deutliche Linksschädigung schließen. Der Urin war chemisch und mikroskopisch o.B., der Volhard'sche Konzentrations- und Verdünnungsversuch ergab ganz normale Werte, ebenso der Rest-N im Blut. Am Augenhintergrund zeigten sich die Arterien verengt, das Gunn'sche Kreuzungsphänomen war negativ.

Klinische Diagnose: Essentielle Hypertension.

Trotz Bettruhe, salzfreier Kost und zentraler Sedierung war es nach 5 Tagen noch nicht gelungen, die Blutdruckwerte zu senken. Der arithmetische Mittelwert der einzelnen Blutdruckmessungen betrug in Horizontal-lage 183/107.

Am 12.9.57 wurde eine Kreislaufanalyse durchgeführt. Sie ergab bei Horizontallagerung folgende Werte:

RR 180/115	$V = 32 \text{ ccm}$	$V_m = 2,4 \text{ l}$
$E' = 5390$	$W^S = 6150$	Fréq. $_m = 75 / \text{Min.}$

In aufrechter Körperhaltung:

RR 195/125	$V = 42 \text{ ccm}$	$V_m = 3,6 \text{ l}$
$E' = 4490$	$W^S = 3590$	Fréq. $_m = 86 / \text{Min.}$

Hämodynamisch handelt es sich demnach um einen kombinierten Widerstands-Elastizitäts-Hochdruck. - Nun wurde mit der ganglienblockierenden Medikation begonnen und zwar wurden in diesem Fall täglich 2 x 50 mg Ecolid verabreicht. Dieses Präparat wurde später noch mit täglich 4 x 0,25 Serpasil kombiniert. Nach 14 Tagen blutdrucksenkender Therapie betrug der arithmetische Mittelwert der einzelnen Blutdruckmessungen 160/95. Am 27.9. wurde wieder eine Kreislaufanalyse vorgenommen. Die Bewegung der Werte der einzelnen Faktoren unter der Therapie mit Ecolid zeigt Abb. 8. Die Größe der Blutdruckwerte und die Dosierung von Ecolid im Verlauf der klinischen Beobachtung veranschaulicht Abb. 9.

Nach 4-wöchiger Krankenhausbehandlung konnte der Patient mit durchaus zur Norm abgesunkenen Blutdruckwerten entlassen werden.

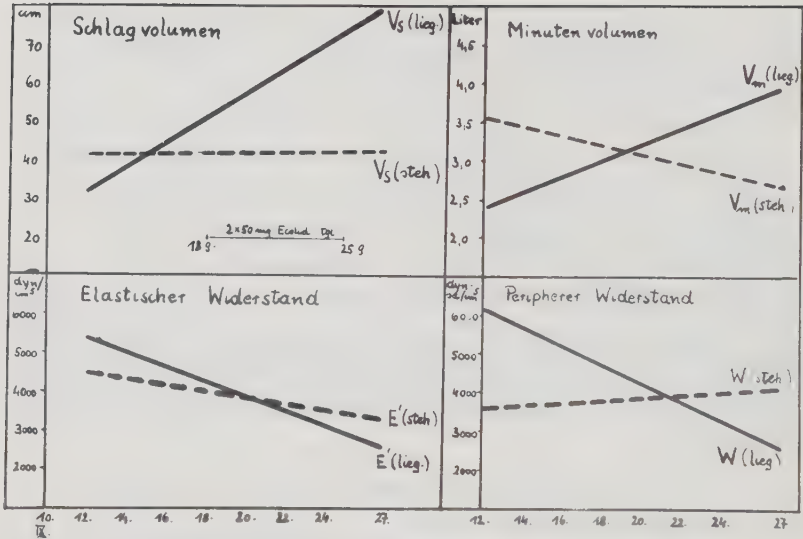


Abb. 8: Kreislaufanalysen vor und während der Ecolidtherapie bei einem Patienten mit essentieller Hypertension.

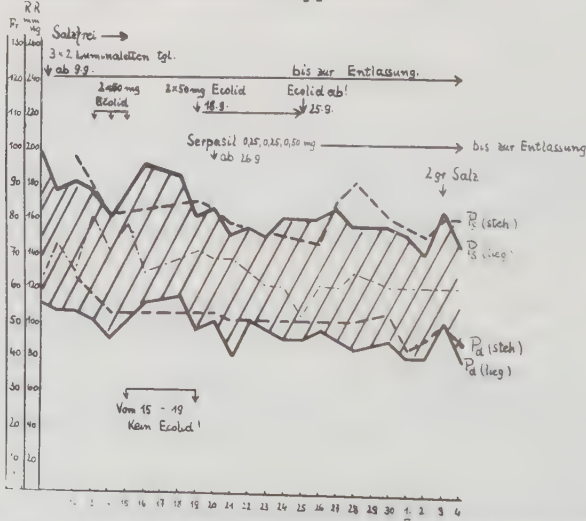


Abb. 9: Blutdruckwerte und Pulsfrequenz vor und während der Behandlung mit Ecolid bei demselben Patienten.

V. Patient Georg N.: 48 Jahre.

Die frühere Anamnese bietet keine Besonderheiten. Im April 1956 wurden bei ihm zum erstenmal erhöhte Blutdruckwerte festgestellt. Wegen dieser Hypertension kam der Patient am 20.9.1957 zu einem 4-wöchigen Heilverfahren in stationäre Krankenhausbehandlung.

Blutdruckwerte bei der Aufnahme um 240/120. Im Röntgenbild zeigte sich das Herz nach links verbreitert; das E.K.G. ließ auf eine überwiegende Linksschädigung schließen. Greifbare Niereninsuffizienzerscheinungen lagen nicht vor: Der Urin war chemisch und mikroskopisch o.B., der Volhard'sche Wasserversuch zeigte eine noch ausreichende Verdünnung und Konzentrierung (1002 bis 1025), der Rest-N im Blut war normal. Demgegenüber fand sich aber schon eine Nierenfunktionseinschränkung bei der Clearanceuntersuchung. Es ergaben sich ein Glomerulusfiltrat von 70 ccm (gegenüber 80 bis 100 ccm Normalwert) und ein Plasmadurchfluß von 385 ccm (gegenüber einem Normalwert von etwa 500 ccm). Bei der Untersuchung des Augenhintergrundes fanden sich enge Arterien mit Verbreiterung der Reflexe, die Venen waren verdickt, das Gunn'sche Kreuzungsphänomen positiv. Ausserdem ließen sich Hämorrhagien rechts entlang der Vena temporalis superior, links entlang der Vena temporalis inferior nachweisen.

Klinische Diagnose: Beginnende maligne Sklerose.

Trotz Bettruhe, salzfreier Kost und zentraler Dämpfung gelang es nicht, den Blutdruck nennenswert zu senken. Der arithmetische Mittelwert der einzelnen Blutdruckmessungen betrug in Horizontallage 229/110.

Am 26.9. wurde eine Kreislaufanalyse durchgeführt. Sie ergab folgende Werte in Horizontallagerung:

RR 245/110	$V^S = 117 \text{ ccm}$	$V = 5,8 \text{ lt}$
$E' = 3070$	$W^S = 2420$	$\text{Frequ.}^m = 50 / \text{Min.}$

In aufrechter Körperhaltung:

RR 235/130	$V^S = 55 \text{ ccm}$	$V = 3,6 \text{ lt}$
$E' = 5100$	$W^S = 4040$	$\text{Frequ.}^m = 66 / \text{Min.}$

Hämodynamisch handelt es sich wohl am ehesten um einen kombinierten Elastizitäts-Widerstands-Hochdruck. Nun wurde mit einer Ecolidme-

dikation von zunächst täglich 2 x 50 mg begonnen. Nachdem die Blutdruckwerte unverändert blieben, wurde die Dosis erhöht auf tägl. 2 x 75 mg und bald darauf auf 2 x 100 mg täglich. Der Blutdruck sank hierauf in Horizontallage auf Werte um 170/90 ab, jedoch stellte sich eine zunehmende orthostatische Kollapsneigung ein, sodaß Ecolid wieder auf Gaben von 2 x 75 mg pro die reduziert werden mußte. Nach 14 Tagen blutdrucksenkender Therapie wurde am 11. 10. erneut eine Kreislaufanalyse vorgenommen. Ihre Werte in Horizontallage waren:

RR 195/85	$V_S = 135 \text{ ccm}$	$V_m = 5,2 \text{ lt}$
$E' = 2160$	$W^S = 2150$	Frequ. = 38 / Min. !

in aufrechter Körperhaltung:

RR 115/75	$V_S = 30 \text{ ccm}$	$V_m = 1,9 \text{ lt}$
$E' = 3540$	$W^S = 3920$	Frequ. = 65 / Min.

Die Bewegung der Werte der einzelnen Kreislauffaktoren veranschaulicht Abb. 10

Die im Verlauf der Behandlung wiederholte Augenhintergrundsuntersuchung zeigte eine deutliche Verschlechterung gegenüber dem Befund bei der Krankenhausaufnahme. Eine zweite Clearanceuntersuchung ergab im wesentlichen keine Änderung der bei der ersten Untersuchung gefundenen Durchblutungsmenge.

Am 18. 10. wurde wieder eine Kreislaufanalyse durchgeführt. Sie ergab in Horizontallage folgende Werte:

RR 145/85	$V = 78 \text{ ccm}$	$V_m = 4,8 \text{ lt}$
$E' = 2050$	$W^S = 1900$	Frequ. = 62 / Min.

Kurz darauf mußte die Therapie mit Ganglienblockern abgebrochen werden, da sich der Patient keineswegs wohl fühlte und die weitere Einnahme von Ecolid verweigerte. Die im Liegen und im Stehen gemessenen Blutdruckwerte und die Pulsfrequenz im Verlauf der klinischen Behandlung zeigt Abb. 11.

Nach 5-wöchiger Krankenhausbehandlung wurde der Patient mit nur wenig gesenkten Blutdruckwerten nach Hause entlassen.

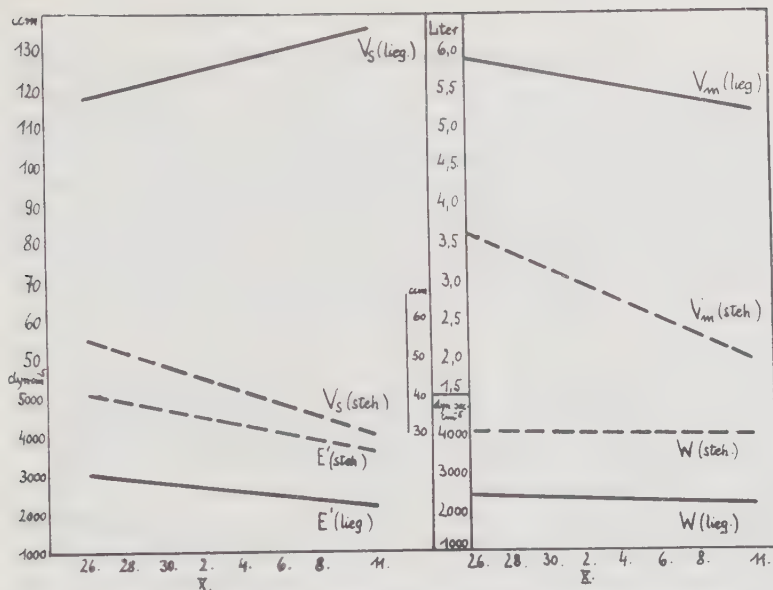


Abb. 10: Die Bewegung der Werte für die Kreislauffaktoren unter Ecolidbehandlung bei einem 48 jährigen Patienten mit beginnender maligner Sklerose.

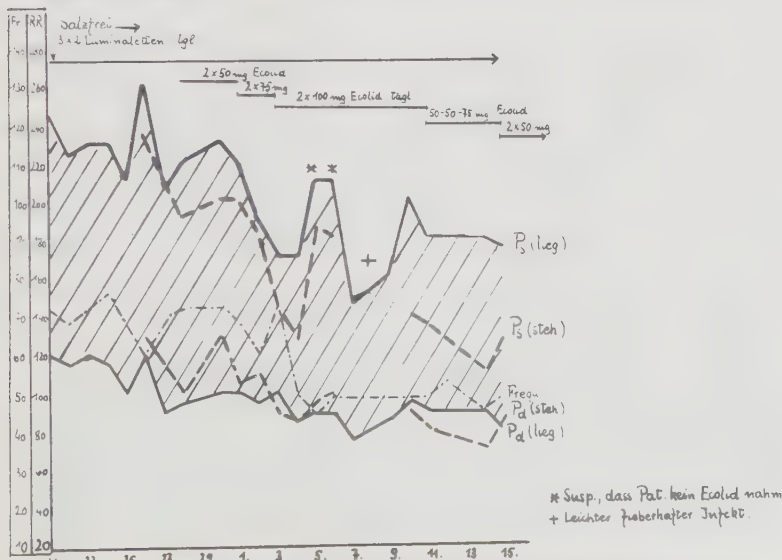


Abb. 11: Blutdruckwerte vor und während der Ecolidtherapie bei demselben Patienten.

Nach 5-wöchiger Krankenhausbehandlung wurde der Patient mit nur wenig gesenkten Blutdruckwerten nach Hause entlassen.

F. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Das Verhalten der Frequenz bei den hier zur Beobachtung gekommenen Hypertonikern war unter der blutdrucksenkenden Therapie mit Camphidonium und Ecolid, soweit bei dem geringen Beobachtungsgut überhaupt zu beurteilen, nicht einheitlich. In den meisten Fällen war keine wesentliche Frequenzänderung feststellbar, in einem Fall (Patient V) kam es im Verlauf der Therapie zu einer ausgesprochenen Bradykardie (siehe auch Abb. 11), in einem anderen Fall (Patient II) zu Rhythmusstörungen der Herzaktion.

Für dieses unterschiedliche Verhalten ist nach BERNSMEIER wohl die individuelle vegetative Ausgangslage verantwortlich zu machen (8). Die Schlagfrequenz des Herzens wird von verschiedenen reflexogenen Zonen aus über das vegetative Nervensystem reguliert. Durch die Ganglienblocker werden beide Anteile dieses Systems in ihrer Erregungsübertragung gehemmt. Überwiegt der "Tonus" der parasympathischen Zentren, so kommt es unter Ganglienblockade zu einer Frequenzsteigerung, besteht ein "Sympathikotonus", so bedingt die Ganglienblockade einen Frequenzabfall.

Sicher stehen Frequenzänderungen auch in Zusammenhang mit den Ausgangswerten des Schlag- und Minutenvolumens und deren Veränderung unter der Ganglienblockade (5). Solange im Liegen noch ein ausreichendes Herzschlagvolumen gewährleistet ist, besteht für den Organismus keine Notwendigkeit zu einer Frequenzsteigerung; sobald aber beim Übergang in die aufrechte Körperhaltung - wie die Kreislaufanalyse von Patient V zeigt - das Schlagvolumen wegen mangelnden venösen Zustroms absinkt, antwortet der Organismus sofort mit einer kompensatorischen Frequenzsteigerung, wohl auf Grund einer doch nicht ganz unterbrochenen Erregungsübertragung in den autonomen Herznerven, um wenigstens ein annähernd normales Minutenvolumen aufrechterhalten zu können.

Wie soll man sich nun das Auftreten von cardialen Arrhythmien bei Patient II nach Gaben von Camphidonium und Ecolid erklären? Zwei Möglichkeiten sind in Erwägung zu ziehen: Erstens das Bestehen eines direkten Einflusses dieser Ganglienblocker auf die cardiale Reizbildung und zweitens das Auftreten von Herzrhythmusstörungen infolge Hypoxie des Sinusknotens bei vorher schon bestehender, latenter Coronarinsuffizienz im Gefolge einer Senkung des Blutdruckes.

Dazu ist zu sagen, daß nach den Untersuchungen von ACHESON und MOE (1) beim TEA ein direkter Einfluß auf die cardiale Reizbildung nachweisbar ist. In größeren Dosen erzeugt es nämlich eine Bradykardie, die größer ist, als man nach völliger Denervierung erwarten kann. Eine andere Beobachtung ist die, daß nach Durchtrennung der sympathischen Herznerven das Auftreten von cardialen Arrhythmien nach Adrenalin verhindert wird (4). Die Blockierung der intraganglionären Reizübertragung dagegen beseitigt die Adrenalinarrhythmie nicht (1). BERNSEMEIER zieht daraus - und aus den Ergebnissen anderer Untersucher - den Schluß (8), daß es somit sympathische Impulse zum Herzen gibt, die chemisch - durch Ganglienblockade - keine Hemmung erfahren. Anscheinend sind Nervenfasern vorhanden, die keine cholinergischen Synapsen besitzen und damit den ganglienblockierenden Substanzen keinen Angriffspunkt bieten.

Zu Punkt 2 - das Auftreten von Herzrhythmusstörungen infolge Hypoxie des Sinusknotens - ist zu bemerken, daß dafür doch ein Absinken des Blutdruckes gefordert werden müßte. Wie in Abb. 6 und 7 dargestellt, kam es bei dem erwähnten Patienten II zu einer Erhöhung des systolischen und zu Abfall des diastolischen Blutdruckes, bei im wesentlichen unverändert gebliebenem, arteriellem Mitteldruck. Ausserdem ist in der Literatur angegeben worden (40), daß das Durchflußvolumen der Arteria coronaria trotz Blutdrucksenkung zunächst zunimmt. - Eine befriedigende Erklärung für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen nach Gaben von Camphidonium und Ecolid kann, besonders da nur bei einem Patienten beobachtet, noch nicht gegeben werden, obwohl aufgrund der Untersuchungsergebnisse und der erwähnten Literatur die Annahme berechtigt erscheint, daß ein direkter Einfluß der hier verwendeten Ganglienblocker auf die cardiale Reizbildung besteht.

Die Veränderungen des Blutdruckes unter Ganglienblockade im Sinne einer Senkung waren bei den untersuchten Hypertonikern recht ausgeprägt. Mit Ausnahme des Patienten II, der auf Ganglienblockergaben mit Herzrhythmusstörungen reagierte, konnten die erhöhten Blutdruckwerte der übrigen behandelten Patienten mehr oder weniger der Norm angenähert werden. Am augenfälligsten war die Senkung des systolischen Blutdruckes; der diastolische Druck konnte oft nicht in dem Ausmaß gesenkt werden, wie der systolische, woraus die Verkleinerung der Druck-

amplitude resultiert. Abb. 12a und Abb. 12b veranschaulichen die in Horizontal- und Vertikallage von vier der Patienten beobachteten Änderungen des Blutdruckes und der einzelnen Kreislauffaktoren unter der blutdrucksenkenden Therapie mit Ganglienblockern. Das Ausmaß dieser Veränderungen ist individuell verschieden und hängt wesentlich von der Höhe der aplizierten Dosis ab.

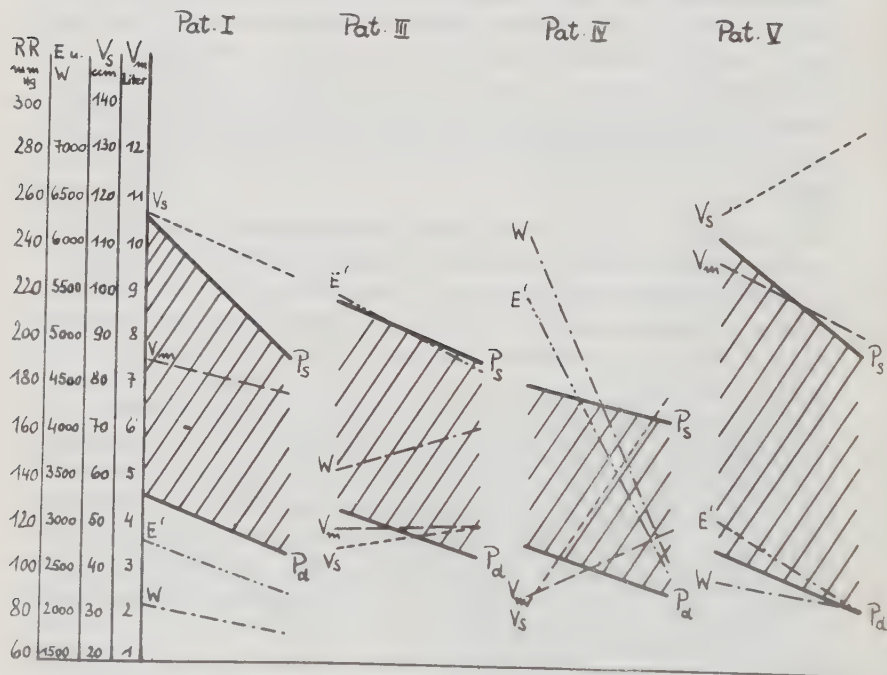


Abb. 12 a: Änderung des Blutdruckes und der Kreislauffaktoren bei Hypertonikern unter Ganglienblockertherapie in Horizontallage.

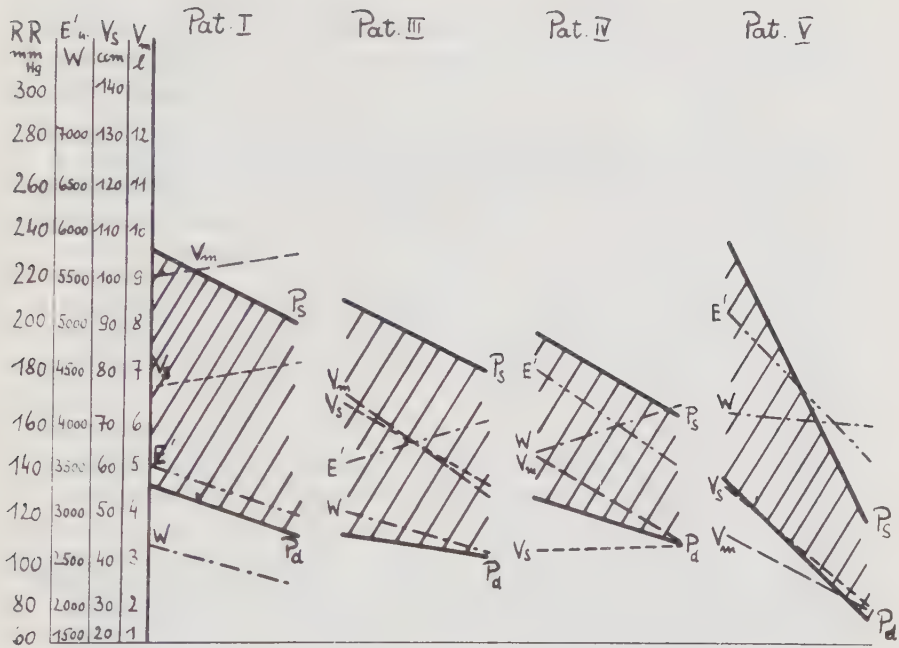


Abb. 12 b: Dasselbe wie in Abb. 12 a in aufrechter Haltung.

Der Blutdruckabfall kommt offenbar dadurch zustande, daß durch die Hemmung der Erregungsübertragung in den vegetativen Ganglien jegliche regulatorische Kontrolle über die Vasomotoren fortfällt, sodaß der Kreislauf im wesentlichen hydrodynamischen Gesetzen unterworfen ist (8). Wobei hier erwähnt werden muß, daß es durch vorsichtig applizierte Dosen zu einer "Anlähmung" der Synapsen kommen kann in dem Sinn, daß ein Teil der Regulationsvorgänge noch ablaufen kann, während ein anderer schon "gelähmt" ist. Deshalb läßt sich für die Kreislaufregulation auch kein einheitliches Verhalten aufzeigen. - Mit dem Fortfall der regulatorischen Kontrolle kommt es auch in der Horizontallage mit

der Tonusabnahme der Gefäße zu einer Verlagerung des Blutes in die abhängigen Partien, die bei aufrechter Körperhaltung natürlich stärker in Erscheinung tritt. Dies erklärt die Neigung der unter der Einwirkung von Blockersubstanzen stehenden Patienten zur orthostatischen Hypotension, die von fast allen Untersuchern beschrieben wurde (5, 6, 8, 11, 12, 31, 33) und sich auch bei den hier behandelten Hypertonikern zeigte. Es kam wiederholt zum orthostatischen Präkollaps, der durch Hinlegen und Kopftieflagerung der Patienten stets beherrscht werden konnte. Zu diesen Beobachtungen ist ein gewisses Analogon in dem "gravity shock" von HILL zu sehen, der beobachtete, daß manche Tiere, nachdem er bei ihnen bestimmte Nervenbahnen durchgeschnitten und sie in aufrechte Stellung gebracht hatte, dadurch "verbluten", daß sich das Blut in den unteren Körperteilen ansammelt.

Unter der Ganglienblockade ist somit bei den Patienten artefiziell eine Blutdrucklabilität geschaffen worden, die weitgehend von der jeweiligen Körperlage abhängig ist. Damit ist es nicht möglich, eine bestimmte Blutdruckhöhe konstant aufrecht zu halten.

Nun zur Frage der Veränderung der einzelnen, für die Höhe des Blutdruckes verantwortlichen Faktoren Zeitvolumen, peripherer Gesamtwiderstand der Gefäße und elastischer Widerstand im Verlauf der Blutdrucksenkung durch Ganglienblocker! Wie bereits in der Besprechung der Literatur erwähnt, konnte diese Frage von den einzelnen Untersuchern nicht einheitlich beantwortet werden. Auch bei dem vorliegenden Beobachtungsgut ist kein einheitliches Verhalten zu beobachten (Abb. 12 a und 12 b). Wahrscheinlich spielt auch hier die, beim Verhalten der Frequenz bereits erwähnte, individuelle, vegetative Ausgangslage der Patienten eine Rolle. Die Blutdrucksteigerung bei Patient IV beispielsweise (siehe auch Abb. 12a) ist bedingt durch erhöhte Widerstandsverhältnisse; wobei die Steigerung sowohl den Elastizitätskoeffizienten als auch besonders den peripheren Gefäßwiderstand betrifft, während das Zeitvolumen des Herzens unter der Norm liegt. Unter dem Einfluß der Ganglienblockade ergibt sich eine ganz erhebliche Senkung der vorher erhöhten Werte für W und E' - und damit ein deutlicher Blutdruckabfall bei gleichzeitig etwa erhöhtem Zeitfördervolumen des Herzens. Offenbar handelt es sich bei dem Patienten um einen "funktionellen Widerstandshochdruck" (39), wobei die erhöhten Widerstandsverhältnisse bedingt waren durch spastische Zustände im Arteriolenstromgebiet, durch hohen Tonus der Vasokon-

striktoren. Diese Ausgangslage beeinflusst nach WETZLER (38) die Reaktion auf medikamentöse Reize. Ist der Reizzustand groß, so wird bei gleicher Blockierung auch der sichtbare Effekt größer sein, als wenn der Ausgangswert nur klein war.

Demnach läßt sich wohl kein einheitliches Wirkungsspektrum für die Kreislaufregulation nach Ganglienblockade aufstellen. (8, 10, 17).

Die verschiedenen Untersuchungsergebnisse der einzelnen Autoren wären demnach durch verschiedenartiges Beobachtungsmaterial zu erklären.

Interessant wäre in diesem Rahmen noch die Beantwortung der Frage, ob zwischen dem Exitus letalis durch Gehirnblutung bei der Patientin III und der blutdrucksenkenden Behandlung durch Ganglienblocker ein causalzusammenhang besteht. Wie erwähnt, wird durch die Ganglienblockade eine Blutdrucklabilität geschaffen, die weitgehend von der jeweiligen Körperlage abhängt. Obwohl eine Änderung der Körperhaltung durch Bettruhe der Patientin größtenteils verhindert wurde, konnte es doch schon allein durch die Art der Applikation zu Druckschwankungen im Tagesablauf kommen. In diesen Druckschwankungen und den damit erheblich wechselnden Gefäßbelastungen und Durchblutungsgrößen sieht BERNISMEIER (8) die Gefahr der Hochdruckbehandlung mit ganglienblockierenden Substanzen. Demnach können coronare und cerebrale Thrombosen oder Embolien durch die Veränderung der Durchblutungsgrößen und der Geschwindigkeit des Blutstromes begünstigt werden, zumal ja bei Hypertonikern vielfach schon arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen bestehen.

Eine weitere Gefahr der Blutdrucksenkung durch Ganglienblockade kann in der, mit der relativen Hypotension einhergehenden, Minderdurchblutung der Niere gesehen werden. Am hiesigen Krankenhaus kamen zweimal praeurämische Zustände bei Hypertonikern nach vorsichtiger Ecolid-medikation zur Beobachtung.

Endlich sei noch darauf hingewiesen, daß die von vielen Autoren (5, 6, 8, 11, 12, 31, 33) beschriebenen Nebenwirkungen im Sinne einer gleichzeitigen Blockierung der Erregungsübertragung in den parasympathischen Synapsen auch bei den hier zur Behandlung gekommenen Hypertonikern beobachtet wurden. Die Stärke dieser Nebenerscheinungen war individuell und nach der Höhe der Dosis der ganglienblockierenden Substanzen verschieden; sie zwang aber in keinem Fall - von den Rhythmusstörungen

G. ZUSAMMENFASSUNG

An Hand der Besprechung der Literatur wurde gezeigt, daß keine einheitlichen Ergebnisse bezüglich der Änderung der einzelnen Kreislauffaktoren - V_S , W und E' - unter ganglienblockierender Therapie beim Hypertoniker vorliegen. Kurz wurde auch das Verhalten der Organdurchblutung nach Blutdrucksenkung besprochen.

Fünf zur Behandlung gekommene Hypertoniker wurden kreislaufanalytisch untersucht. Sodann wurde bei ihnen versucht, nach einleitender allgemeiner Behandlung (Ruhe, salzfreie Kost, Barbiturate) durch die Ganglienblocker Camphidonium und Ecolid den Blutdruck zu senken. Es zeigte sich dabei, daß bei individueller Dosierung bei drei der Hochdruckkranken eine gute Blutdrucksenkung durch Ganglienblocker zu erzielen war. Ein Patient reagierte auf Gaben von Camphidonium und Ecolid mit Herzrhythmusstörungen; zudem war keine Blutdrucksenkung zu erreichen. Der Therapieversuch mußte deshalb bei ihm abgebrochen werden. Ein zweiter Patient litt stark unter den mit der Blutdrucksenkung verbundenen Nebenerscheinungen (orthostatischer Kollaps, Kopfschmerzen, Schwindelzustände), sodaß auch bei ihm von einer weiteren Ganglienblockermedikation Abstand genommen wurde.

In der Besprechung der Untersuchungsergebnisse wurde darauf hingewiesen, daß unter Ganglienblockade keine einheitliche Veränderung der Kreislauffaktoren zu erwarten ist, da diese von der individuellen vegetativen Ausgangslage abhängt. Die Herzrhythmusstörungen, die unter Ganglienblockermedikation bei einem Patienten beobachtet wurden, sind auf einen direkten Einfluß der Ganglienblocker auf die cardiale Reizbildung zurückgeführt worden. Der Exitus letalis infolge Apoplexie bei einer Patientin wurde in Zusammenhang gebracht mit der durch die Ganglienblockade entstandenen Blutdrucklabilität und den damit ständig wechselnden Gefäßbelastungen. Abschließend wurde auf die Gefahren der ganglienblockierenden Therapie aufmersam gemacht.

LITERATUR-VERZEICHNIS

1. Acheson G. M. und Moe G. K.:
J. Pharmacol. a. Exper. Therap. 84, 189 (1945)
2. Acheson G. M. und Moe G. K.:
J. Pharmacol. a. Exper. Therap. 87, 220 (1948)
3. Acheson G. M. und Pareira S. A.:
J. Pharmacol. a. Exper. Therap. 87, 273 (1948)
4. Allen C. R., Stutzmann J. W. und Meek W. J.:
Anesthesiology 1, 158 (1940)
5. Bär C. G. und Bachmann K.:
Zeitschr. f. Kreislaufforsch. 46, 670 (1957)
6. Bär C. G. und Ludwig E. F.:
Med. Klinik, 51, 2214 (1956)
7. Barlow R. B. und Ing. H. R.:
J. Pharmacol. (Brit.) 2, 298 (1948)
8. Bernsmeier A.: Die chemische Blockierung des adrenergischen Systems am Menschen. Habilitationsschrift, (Düsseldorf 1952)
9. Bernsmeier A. und Esser H.:
Verh. Deutsch. Ges. Kreisl. Forsch. 17, 248 (1951)
10. Bernsmeier A., Esser H. und Lorenz W.:
Schweiz. med. Wschr. 81, 452 (1951)
11. Bernsmeier A. und Pau H.:
Ärztl. Forsch. 5, 69 (1951)
12. Bilecki G.:
Med. Klinik, 51, 1516 (1956)
13. Broemser Ph. und Ranke O. F.:
Z. Biol. 90, 467 (1930)
14. Burn J. H. und Dale H. H.:
J. Pharmacol. a. Exper. Therap. 6, 417 (1915)

15. Clark A. J. und Raventos, J.:
Quart. J. Exper. Physiol. 26, 375 (1937)
16. Hoobler S. W. und andere:
Zit. n. Moe G. K. und Freiburger W. A.:
J. Pharmacol. a. Exper. Therap. 98, 61 (1950)
17. Kaiser F., Reich E. und Sarre H.:
Dtsch. med. Wschr. 76, 1443 (1952)
18. Kay A. W. und Smith A. N.:
Brit. med. J.: 1, 460 (1950)
19. Klupp H.:
nach einem Vortrag auf dem 20. Internationalen Physiologenkongress in Brüssel (1956)
20. Landes G.:
Med. Klinik 21, (1948)
21. Landes G.:
Klin. Wschr. 41/42, 660 (1948)
22. Landes G.:
Arch. Kreislaufforsch. XV, (1949)
23. Landes G.:
D. Arch. klin. Med. 196, 353 (1949)
24. Lugo J. V. und Marconi J.:
J. Pharmacol. a. Exper. Therap. 95, 171 (1949)
25. Lyons R. H., Moe G. K., Neligh R. B., Hoobler S. W., Campbell, K. N., Berry R. L. und Rennick B. R.:
Am. J. Med. Sc. 213, 315 (1947)
26. Marxer A. und Miescher C.:
Helv. chem. Acta (1951)
27. Meier R. und Bein H. J.:
Nach einer Abbildung in einem wissenschaftlichen Prospekt von CIBA
28. Notter B., Wüthrich F. und Schmid A.:
Hämodyn. und renale Untersuchungen mit ECOLID am Menschen. Mitteilung an der Jahresversammlung der Schweiz. Ges. f. Inn. Med. in Interlaken (1956)

29. Paton W.D.M. und Zaimis E.J.:
Brit. J. Pharmacol. 4, 381 (1949)
30. Plummer A.J., Trapold J.H. und Earl A.E.:
J. Pharmacol. a. Exper. Therap. 113, 44 (1955)
31. Scheu H. und Spühler O.:
Schweiz. Med. Wschr. 87, 111 (1957)
32. Smirk F.H. und Hamilton M.:
Brit. Med. J. 1956/I, 319
33. Spitzbarth H.:
Ärzt. Forsch. 10, 455 (1956)
34. Spühler O. und Scheu H.:
Cardiologica, Vol. 31, No. 1 (1957)
35. Stübinger H.G.:
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. Forsch., 17, 246 (1951)
36. Wenkebach K.F.:
Herz- und Kreislaufinsuffizienz. Dresden und
Leipzig: Theod. Steinkopff (1935)
37. Wetterer E. und Deppe B.:
Z. Biol. 99, 320 (1939)
38. Wetzler K.:
Pflüg. Arch. 244, 622 (1941)
39. Wetzler K. und Böger A.:
Erg. Physiol. 41, 292 (1939)
40. Bein H.J. und Meier, R.:
Schweiz. med. Wschr. 81, 446 (1951)

Am Ende dieser Arbeit möchte ich vor allem Herrn Prof. Dr. G. LANDES für die Überlassung des Themas und die wertvollen Hinweise zur Durchführung des experimentellen Teils meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Ebenfalls zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Dr. med. P. KUMMER, Oberarzt an der medizinischen Abteilung des Städt. Krankenhauses in Landshut/Ndb., der liebenswürdigerweise die Korrektur des Manuskriptes übernahm.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL für die Übernahme des 2. Referates.

I. LEBENSLAUF

Am 13.6.1933 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Josef Pohl und seiner Ehefrau, der praktischen Ärztin Dr. Helene Pohl, geb. Seidel, in Trautenau (Sudetenland) geboren.

In den Jahren 1939 bis 1943 besuchte ich die Trautenauer Volksschule und trat am 1.9.1943 in die dortige Oberschule ein. Im September 1946 wurde unsere Familie aus dem Sudetenland vertrieben und fand in Landshut/Ndb. einen neuen Wohnsitz. Ab Februar 1947 besuchte ich die Landshuter Oberrealschule. 1953 legte ich an dieser Schule meine Reifeprüfung ab. Seit November 1953 studiere ich an der Universität in München Medizin. 1956 bestand ich die ärztliche Vorprüfung mit der Gesamtnote 2. Nach Beendigung des klinischen Studiums legte ich am 2.6.1959 die ärztliche Prüfung an der Universität München mit Note 1 ab.

